

Aus der Kardiologischen Abteilung
der II. Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg Universität
Mainz

Glykosidspiegel und Glykosidintoxikation unter
Diuretischer Therapie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gerhard Warneck
aus Mainz

Mainz

~~1983~~

1984

Aus der Kardiologischen Abteilung
der II. Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg Universität
Mainz

Glykosidspiegel und Glykosidintoxikation unter
Diuretischer Therapie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gerhard Warneck
aus Mainz

Mainz 1983

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Ketterl

1. Gutachter: Prof. Dr. H.J. Gilfrich

2. Gutachter: Prof. Dr. G.G. Belz

Tag der Promotion

25. APR. 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0102

Gliederung:

I.	<u>Einleitung</u>	
	Einleitung	1
	Problemstellung	6
	Untersuchungsgut und Methodik	7
II.	<u>Ergebnisse</u>	
	Basisstatistik und Verteilung	9
	Zusammenhang zwischen diureti- scher Therapie und Intoxikation	21
	Vergleichbarkeit der Behand- lungsgruppen	22
	Diskriminanzanalyse	27
	Interpretation der Ergebnisse der Diskriminanzanalyse	29
III.	<u>Diskussion</u>	41
	a) Allgemeines	
	b) Beeinflussung der Digoxin- toxizität durch Triamteren	
	c) Abnahme der Kreatinin - Cle- arance durch Triamteren	
IV.	<u>Zusammenfassung</u>	45
V.	<u>Literaturverzeichnis</u>	47

In Anbetracht ihrer nunmehr 200 Jahre alten Geschichte sollte die Digitalistherapie thematisch eigentlich erschöpft sein. Gerade in den letzten Jahren sind jedoch eine Fülle neuer Erkenntnisse auf diesem Gebiet erarbeitet worden.

Wenn vom Digitaliseffekt gesprochen wird, steht neben der Behandlung und der Vorbeugung von supraventrikulären Rhythmusstörungen und der schnellen Form der absoluten Arrhythmie die Behandlung der Herzinsuffizienz an erster Stelle.

Die Wirkungsdauer der Glykoside wird überwiegend durch die Ausscheidung über Niere, Darm sowie durch den Metabolismus bestimmt. Die Ausscheidung über die Niere ist umso größer, je geringer die Eiweißbindung des Glykosids ist. (26/37) Strophanthin mit einer Eiweißbindung von 5 % wird praktisch ausschließlich über die Niere ausgeschieden, d.h., die Wirkungsdauer ist streng mit der Nierenfunktion korreliert. Digoxin wird ebenfalls weitgehend über die Niere ausgeschieden, ein Teil jedoch auch biliär eliminiert. Auch die Digoxinausscheidung korreliert mit der Nierenfunktion. Mit abfallender Kreatinin-Clearance nimmt die Digoxinausscheidung ab.

Digitoxin hat eine sehr hohe Eiweißbindung und wird in der Leber wesentlich metabolisiert. Ein weiterer Teil wird durch den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert, woraus sich die sehr lange Wirkungsdauer ableiten läßt (37). Die geringe therapeutische Breite der Glykoside bringt es mit sich, daß deren Anwendung mit einer sehr hohen Nebenwirkungsrate belastet wird.

Unter den extrakardialen Nebenwirkungen bzw. Intoxikationszeichen stehen gastrointestinale Störungen im Vordergrund. Daneben werden bei schweren Intoxikationen auch Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und körperliche Schwäche beobachtet (40/42).

Das Auftreten zentral-nervöser Symptome wie Schlaflosigkeit, Sehstörungen, Apathie, Desorientiertheit und auch Psychosen wird bei denjenigen Digitalispräparaten häufiger registriert, die sich infolge einer starken Lipophilie stärker im Gehirn anreichern (26).

Die kardialen Symptome sind Reizleitungs- und Reizbildungsstörungen auf den verschiedenen Ebenen wie SA Block bis hin zum Sinusarrest, ausgesprochene Bradykardie bei Vorhofflimmern, AV-Block I. bis III. Grades und Rhythmusstörungen in Form von monotopen oder polytopen Extrasystolen, Bigeminus, paroxysmale Vorhofftachykardie sowie Kammertachykardie und Kammerflimmern als terminale Rhythmusstörung (13).

6-20 % der digitalisierten Patienten zeigen toxische Glykosidwirkungen (14).

Diese Häufigkeit unerwünschter Wirkungen ist im wesentlichen drei Besonderheiten der Digitalistherapie zuzuschreiben.

An erster Stelle steht die sehr geringe therapeutische Breite der Glykoside. Ferner ist die Pharmakokinetik der für die Dauertherapie fast ausschließlich eingesetzten Digoxin- und auch Digitoxin-Präparate beträchtlichen inter- aber auch intraindividuellen Schwankungen unterlegen mit Unterschieden in Resorption, Verteilung und Elimination, die nicht nur von begleitenden Erkrankungen abhängig sind (37).

Auch spielen bei der Entstehung von Digitalisintoxikationen Veränderungen des Glykosidbedarfs und der Digitalisempfindlichkeit eine große Rolle, denen Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und der

Sauerstoffperfusion des Myocards infolge Koronarsklerose oder chronischer Lungenerkrankungen zugrunde liegen (14). Auch hormonelle Einflüsse sowie gleichzeitig verabreichte Medikamente können die individuelle Toleranz gegenüber Herz-Glykosiden verändern(15):

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führt die Therapie mit nierengängigen Glykosiden sehr leicht auch bei normaler Dosierung zu Intoxikationserscheinungen.

Für Digoxin als weitgehend über die Niere eliminiertes Glykosid besteht eine gute Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und Digoxinspiegel. Besser allerdings korrelieren Serum Digoxinspiegel und Inulin-clearance, die ein exakteres Maß für die glomeruläre Filtration darstellen(16/18).

Bei der großen Funktionsreserve der Niere tritt eine Retention harnpflichtiger Substanzen erst bei einer Einschränkung des Glomerulusinfiltrats auf weniger als etwa 30 ml/min. ein. Die glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten ohne Retention harnpflichtiger Substanzen kann zwischen 30 und 150 ml/min. schwanken.

Ein weiterer Gesichtspunkt in der Digitalisierung Nierenkranker ist die Beobachtung, daß Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen kleineren Verteilungsraum für Digoxin zu haben scheinen, als Normalpersonen. So errechneten Reuning und Mitarbeiter (38) ein mittleres fiktives Verteilungsvolumen von 163 l bei Niereninsuffizienten im Vergleich zu 500 l bei Nierengesunden, d.h., bei Patienten mit Niereninsuffizienz befindet sich weniger Digoxin zumindest in einem Teil des Gewebekompartiments bei identischen Blutspiegeln.

Dies bedeutet einen gewissen Intoxikationsschutz urämischer Patienten.

Die individuelle Vollwirkdosis kann von Patient zu Patient um 50 % schwanken und variiert auch intraindividuell.

Die toxische Dosis liegt für alle Glykoside etwa 50 % oberhalb der individuellen Vollwirkdosis, die therapeutische Breite ist daher verhältnismäßig gering.

Die klassische Therapie der Herzinsuffizienz erfordert eine gezielte Polypragmatie. Dies verlangt eine genaue Beobachtung der Wechselwirkungen der einzelnen therapeutischen Prinzipien.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen (30).

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen bestehen in einer Beeinflussung der Resorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Elimination von Herzglykosiden. Eine Beeinflussung der Resorption ist durch die gleichzeitige Gabe von Antacida und Medikamenten, die die Motilität des Darmes verändern, für Digoxin nachgewiesen (15).

Die gefährlichste und damit klinisch recht bedeutsame Wechselwirkung auf dem Boden einer veränderten renalen Digoxin-elimination wurde 1978 unabhängig von drei verschiedenen Untersuchungsgruppen für Digoxin und Chinidin beschrieben. (2,9,10,11,22,23,29,33)

Nach diesen Ergebnissen wurde ein Anstieg des Digoxinspiegels auf das Doppelte beobachtet, wenn zusätzlich Chinidin verordnet wurde (3,5,6,35,39)

Die Ursache dieser Interaktion ist bis heute nicht vollständig geklärt.

Eine Abnahme der Digoxin Clearance als alleinige Ursache, wie sie zunächst von einigen Autoren angenommen wurde, kann den Anstieg der Digoxinplasma-Konzentration nicht erklären. Zusätzlich wurde daher eine Reduktion des Verteilungsvolumens von Digoxin unter Chinidindgabe angenommen. (Hager und Mitarbeiter) (7,21). Die Folge dieser Wechselwirkung bewirkt das größere Risiko einer Digitalisintoxikation.

Für Digitoxin scheint die Kumulationsgefahr bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin geringer zu sein. Nach Untersuchungen von Peters und Mitarb. kommt es unter zusätzlicher Gabe von Chinidin zwar zu einem Anstieg der Digitoxin-Konzentration im Serum, verläßt jedoch nicht den therapeutischen Bereich. Die Serum-Halbwertszeit war nach den vorliegenden Untersuchungen unter Chinidindgabe um ca. 3 Tage verlängert, ohne daß die Digitoxin-Eiweißbindung oder die renale Digitoxinausscheidung entscheidend verändert worden war. (8,32,34)

Derartige Interaktionen scheinen für andere übliche Antiarrhythmika wie z.B. Lidocain, Ajmalin, Disopyramid oder Procainamid nicht übertragbar (36).

Demgegenüber scheinen Verapamil und Nifedipin, die häufig bei chronischem Vorhofflimmern in Kombination mit Digitalisglykosiden eingesetzt werden, ebenfalls zu einer Erhöhung der Digoxinplasma-Konzentration zu führen (15).

P r o b l e m s t e l l u n g:

Im Rahmen der Therapie der Herzinsuffizienz haben Diuretika ihren festen Platz gewonnen.

In der hier vorliegenden Studie soll versucht werden, über eine retrospektive Auswertung von Krankengeschichten Aufschlüsse darüber zu erhalten, ob

1. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter einer diuretischen Therapie mit einem Kombinationspräparat aus Triamteren und Hydrochlorothiazid (Dytide H) höhere Glykosidspiegel beobachtet werden, als bei Patienten ohne diuretische Begleittherapie, und ob
2. Zeichen einer Glykosidintoxikation bei zusätzlich mit Dytide H behandelten Patienten häufiger auftreten, als in der Kontrollgruppe.

Um diese klinische Beobachtung zu erhärten, haben wir Patienten der II.Med. Klinik der Universität Mainz der Jahre 1976 bis 1979, die dort wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, statistisch ausgewertet.

Von vornherein waren wir uns über methodische Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse im klaren. Die Bedenken lassen sich im wesentlichen auf zwei Grundprobleme reduzieren.

1. Bei jeder nicht randomisierten Studie, wie der hier vorliegenden, stellt sich naturgemäß die Frage, ob die gebildeten Gruppen überhaupt miteinander vergleichbar sind, oder ob nicht etwa die zusätzlich zur Behandlung mit Herzglykosiden verabreichte diuretische Therapie nach symptomatischen Kriterien erfolgte und insofern in der

Dytide H-Gruppe ganz andere Patienten zu finden sind, als in der Kontrollgruppe.

2. Um dieses Problem wenigstens teilweise zu eliminieren, wurden die Patienten der Kontrollgruppe nach bestimmten Kriterien - z.B. Alter - möglichst passend ausgesucht. Mit einer derartigen Auswahl ist jedoch keineswegs garantiert, daß auch andere und möglicherweise sogar unbekannte Störfaktoren auf die verschiedenen Behandlungsgruppen gleich verteilt werden, wie dies bei einer randomisierten Studie im Allgemeinen der Fall ist.

Soweit diese Selektionsdefekte anhand der dokumentierten Merkmale erkennbar sind, lassen sie sich beschreiben.

Man muß jedoch davon ausgehen, daß auch noch andere unbekannte Faktoren einen Einfluß haben könnten.

Damit sind die Ergebnisse dieser Studie erheblichen Zweifeln ausgesetzt. Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, daß die prospektive Durchführung einer derartigen Studie in randomisierter Form mit einem ungeheuren organisatorischen und finanziellen Aufwand verbunden wäre. Auch könnte man ein grundsätzlich ethisches Argument geltend machen.

Aus diesen Gründen erschien es sinnvoll, die hier vorliegende retrospektive Studie trotz ihrer erheblichen methodischen Mängel auszuwerten.

Untersuchungsgut und Methodik

Verwendet wurde ein Gesamt-Kollektiv von 210 Patienten, wobei 115 der Patienten neben Digitalis mit einem Kombinationspräparat aus Triamteren und Hydrochlorothiazid, in unserem Falle mit Dytide H behandelt wurden, die Kontrollgruppe von 95 Patienten ohne jegliches Diuretikum.

Jeder der beiden Hauptgruppen erfuhr eine Unterteilung in die Gruppen "Intoxikiert", "Unsicher Intoxikiert" und "Nicht Intoxikiert".

Kriterien für die Klassifikation "Intoxikiert" wurden einerseits gegeben durch die bereits eingangs erwähnten gastrointestinalen und zentral - nervösen Symptome und durch das Verschwinden der Symptome nach Absetzen des Digitalis Präparates.

Andererseits standen kardiale Kriterien im Vordergrund wie Sinusbradykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Knoten - Ersatzrhythmus, Extrasystolie, Kammertachykardie, Kammerflimmern sowie supraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen.

Eine Auswahl gezielter Merkmale wie Körpergröße, Körpergewicht, Serum - Kalium, Serum - Calcium, Serum - Kreatinin, Kreatinin - Clearance, Glykosidspiegel, Glykossiddosis und Alter wurde zur Klärung umseitiger Fragen statistisch ausgewertet.

Der statistischen Auswertung unterliegt die zentrale Frage, ob zwischen der diuretischen Therapie und den beobachteten Erscheinungen einer Digitalisintoxikation ein Zusammenhang besteht.

Zunächst wird eine Reihe stetiger Merkmale mit der parameterfreien Rangvarianzanalyse nach Kruskal Wallis auf Mittelwertsunterschiede untersucht.

Da zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen teilweise wesentliche Unterschiede bestehen, wird für die weitere Auswertung eine Diskriminanzanalyse gewählt und als unabhängige Variable die Glykosidintoxikation verwendet unter Berücksichtigung verschiedener Einflußgrößen.

Durch ein lineares Regressionsmodell sollen die weiteren Berechnungen herausfinden, welche Faktoren den Glykosidspiegel beeinflussen.

Basisstatistik und Verteilung

In der folgenden Tabelle sind zunächst die Basis-Statistiken aller stetigen Merkmale enthalten. Nacheinander sind angegeben die Fallzahl, entsprechend der vorhandenen Angaben, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Standardfehler des Mittelwertes sowie kleinster und größter Wert.

Neben der Beschreibung des Gesamtkollektivs sind die Angaben pro Merkmal auch für die einzelnen Behandlungsgruppen aufgeschlüsselt.

Tabelle 1.1

Merkmalsgruppe	vorhandene Angaben n	Mittelwert $\bar{X}$	Standard Abweichung S	Standard- fehler des Mittelwertes S.E.,M.	kleinster Wert Min.	größter Wert Max.
2 Grösse	190	166.967	8.125	0.5620	148.000	196.000
Therapie Dytide H	111	167.730	7.296	0.6925	150.000	187.000
Kontroll	79	165.760	8.965	1.0086	148.000	196.000
3 Gewicht	191	68.395	13.413	0.9256	39.000	140.000
Therapie Dytide H	113	68.637	11.933	1.1226	43.000	103.000
Kontroll	78	68.100	15.763	1.7848	39.000	140.000
4 K+	209	4.186	0.527	0.0349	3.100	6.100
Therapie Dytide H	115	4.230	0.534	0.0498	3.200	6.100
Kontroll	94	4.189	0.495	0.0511	3.100	5.400
5 CA +	204	4.758	0.428	0.0286	1.700	5.700
Therapie Dytide H	113	4.791	0.443	0.0416	1.700	5.700
Kontroll	91	4.690	0.389	0.0408	3.200	5.600
7 Kreatinin	209	1.261	0.635	0.0421	0.600	6.600
Therapie Dytide H	115	1.324	0.653	0.0609	0.700	6.600
Kontroll	94	1.187	0.638	0.0658	0.600	5.700
8 Kreat-Cl.	178	69.974	26.299	1.8833	17.000	180.000
Therapie Dytide H	112	65.804	21.773	2.0574	18.000	125.000
Kontroll	66	77.530	32.433	3.9922	17.000	180.000
10 Glykosp.	210	1.998	1.177	0.0776	0.200	5.000
Therapie Dytide H	115	2.280	1.186	0.1106	0.400	5.000
Kontroll	95	1.625	1.074	0.1102	0.200	4.500
Med.Dosis d.Glykosid	210	0.360	0.127	0.0085	0.100	0.750
Therapie Dytide H	115	0.351	0.119	0.0111	0.100	0.600
Kontroll	95	0.368	0.132	0.0138	0.100	0.750
12 Alter	208	63.259	12.115	0.8023	26.000	88.000
Therapie Dytide H	115	62.070	12.372	1.537	26.000	88.000
Kontroll	93	64.430	10.993	1.1400	29.000	84.000

In Tabelle 1.2 sind die Ausprägungen der verschiedenen klassifizierten Merkmale aufgelistet.

Die Daten ergeben 115 Patienten, die mit Dytide H behandelt wurden und 95 Patienten der Kontrollgruppe.

Tabelle 1.2

Intoxikiert	Ja	58
	Unsicher	49
	Nein	103
Geschlecht	Männlich	116
	Weiblich	94
Therapie	Dytide H	115
	Kontroll	95

Die in den einzelnen Behandlungsgruppen verabreichten Herzglykoside sind in Tabelle 1.3 wiedergegeben.

Hieraus geht hervor, daß die Patienten der Diuretika-gruppe häufiger mit β - Acetyl Digoxin, die der Kontroll-gruppe häufiger mit Digoxin behandelt wurden.

In jeder Spalte dieser Tabelle sind in der ersten Zeile die tatsächlich beobachteten Häufigkeiten angegeben, in der zweiten Zeile die auf Grund der Randsummenhypothese errechneten Erwartungswerte und in der dritten Zeile die sogenannten Residuen. Letztere errechnen sich aus der Differenz zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten geteilt durch den Erwartungswert.

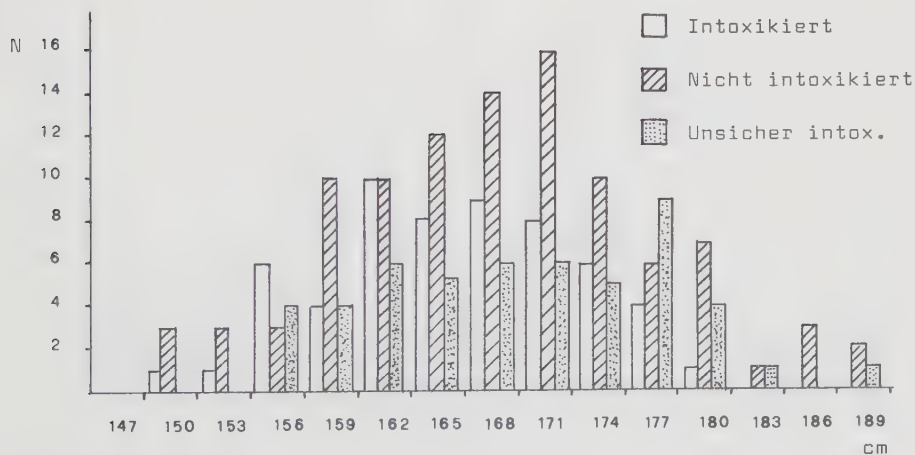
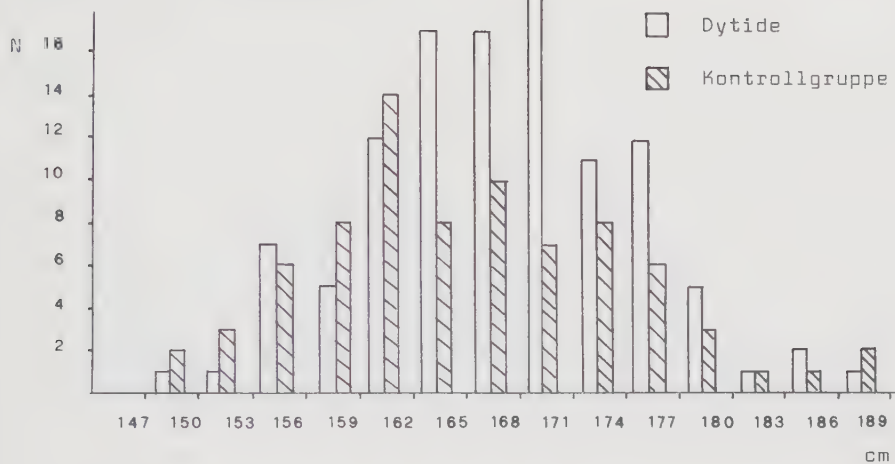
Das bedeutet, daß die Residuen als ein zwischen den einzelnen Zellen vergleichbares Maß für die Größe der Abweichungen der Beobachtungswerte von den Erwartungswerten interpretiert werden dürfte.

Tabelle 1.3

	β - Acetyl Digoxin	Digoxin	Zeilensumme	nicht gezählt
Dytide	76	37	113	2
	61	51,9		
	.24	-.29		
Kontroll	39	52	91	4
	49,1	41,8		
	-.21	.24		

Die folgenden Tabellen enthalten zunächst die Verteilungen der stetigen Merkmale aufgeschlüsselt für die Behandlungs - und Intoxikationsgruppen.

Abb. 1.4 Körpergröße



N Fallzahl

Abb. 1.5 Körpergewicht

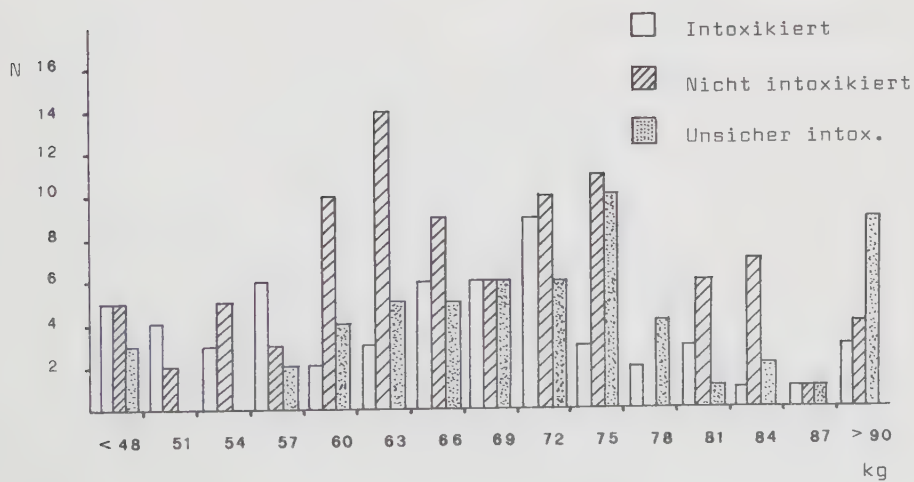
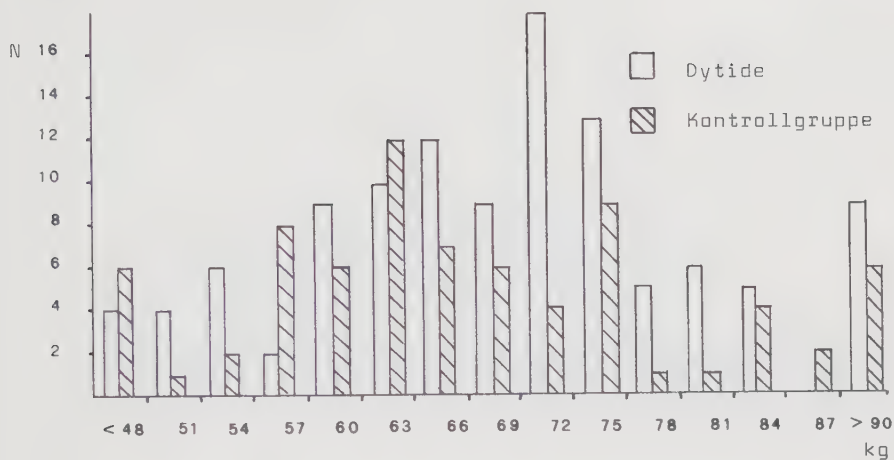


Abb. 1.6 Serum - Kalium

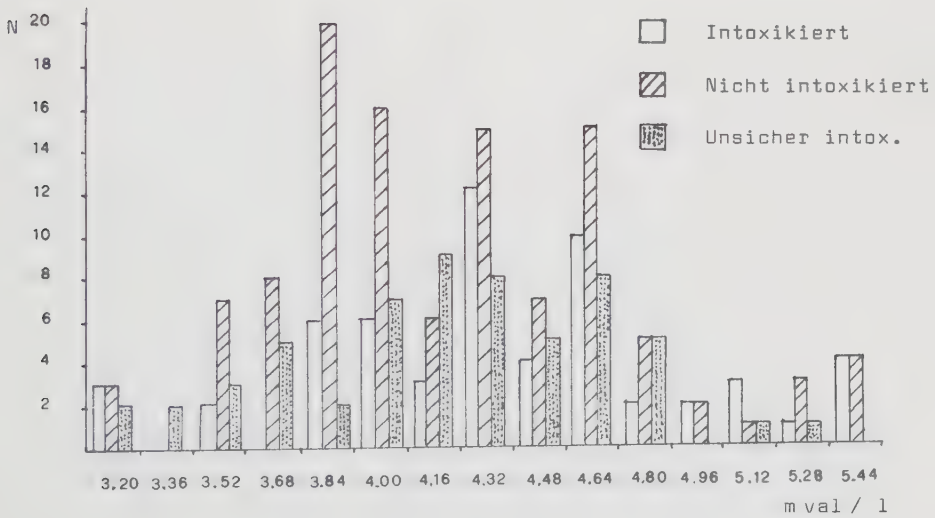
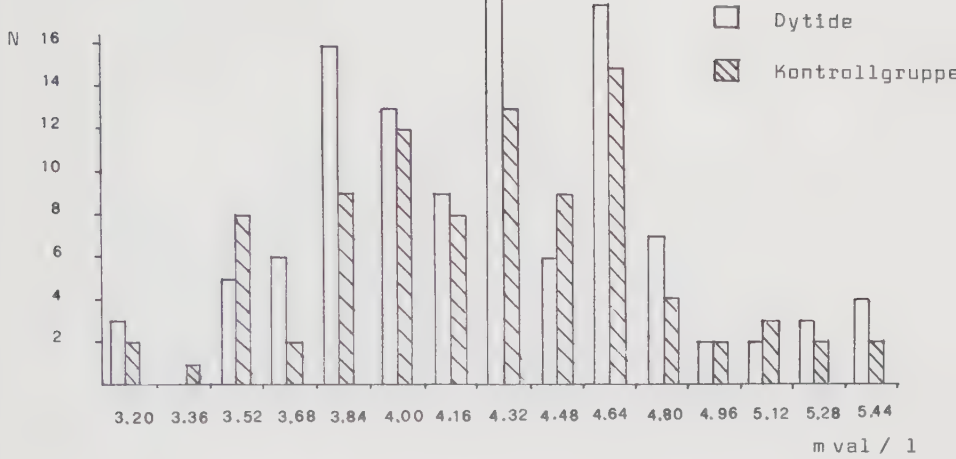


Abb. 1.7

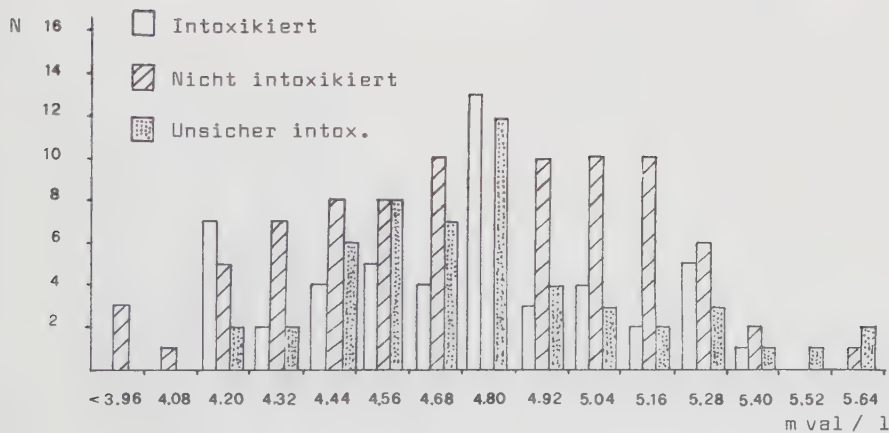
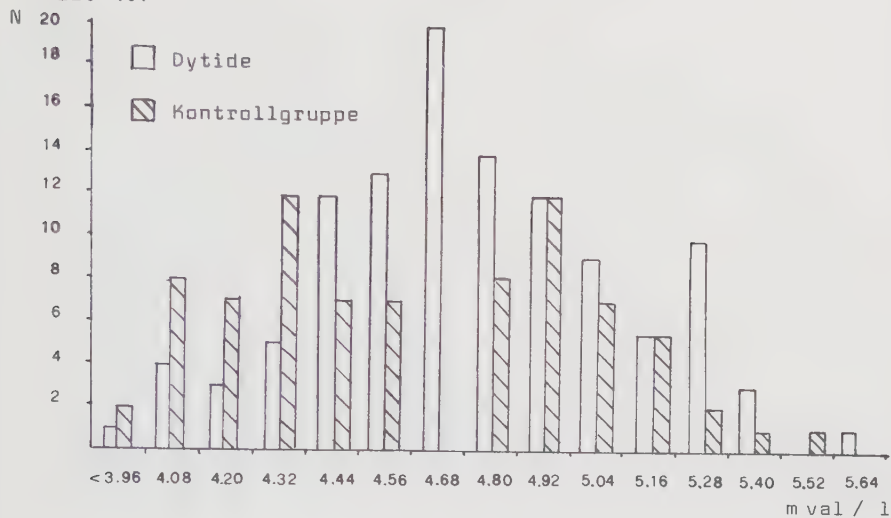


Abb. 1.8 Kreatinin

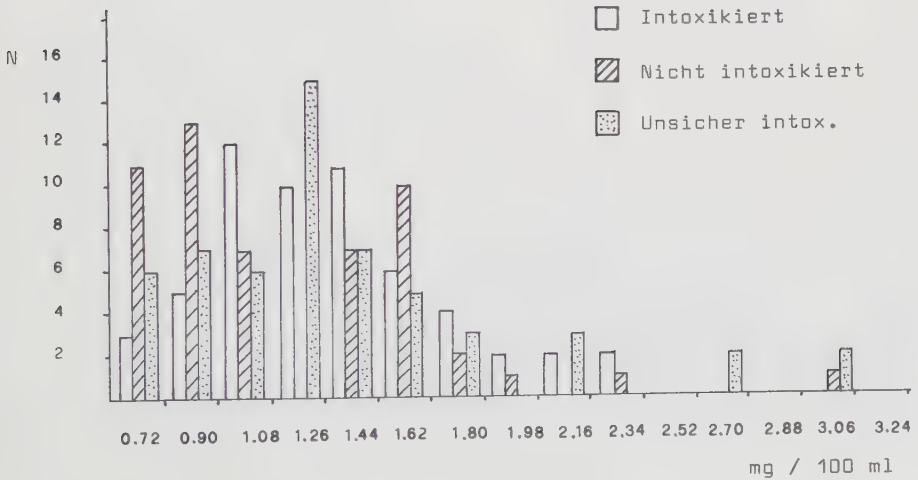
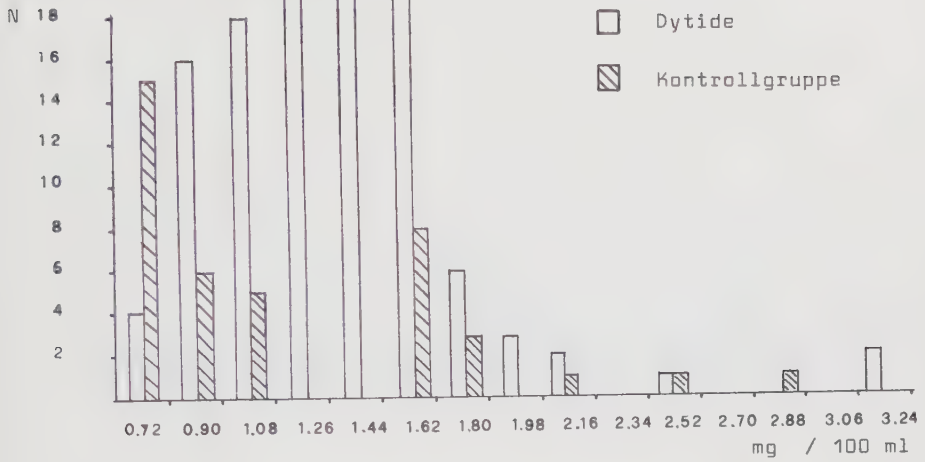


Abb. 1.9 Kreatinin Clearance

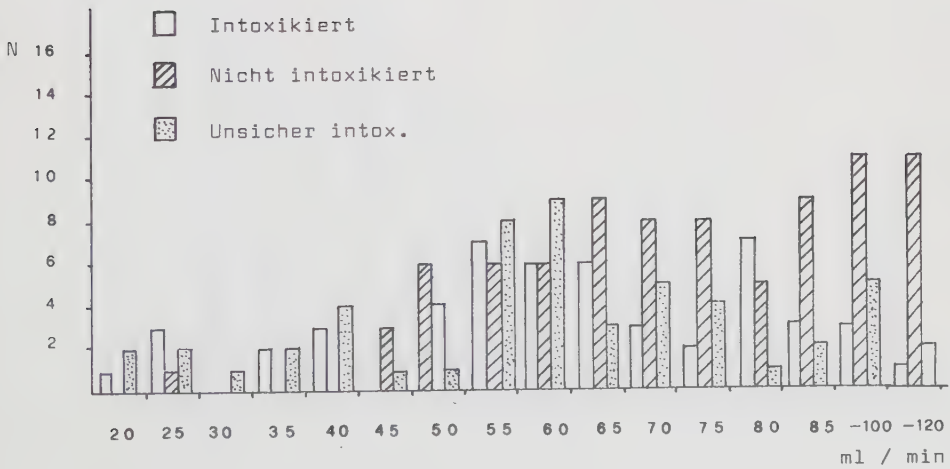
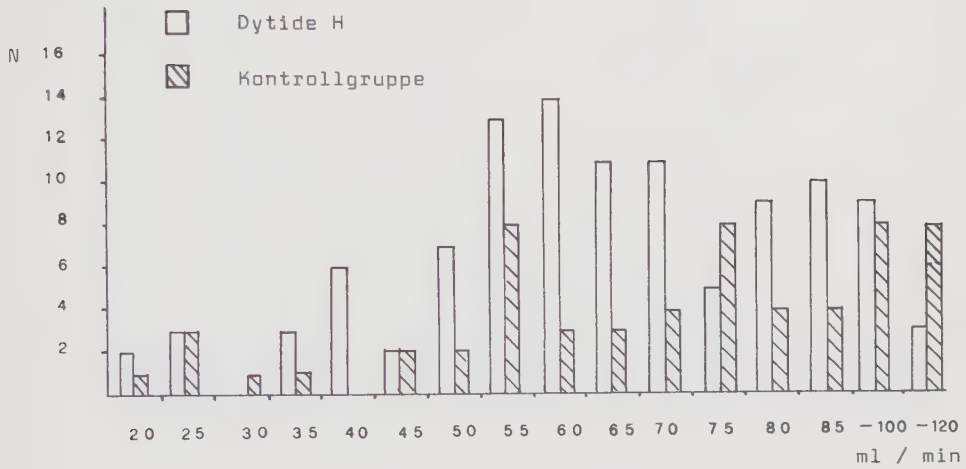


Abb. 1.10 Glykosidspiegel

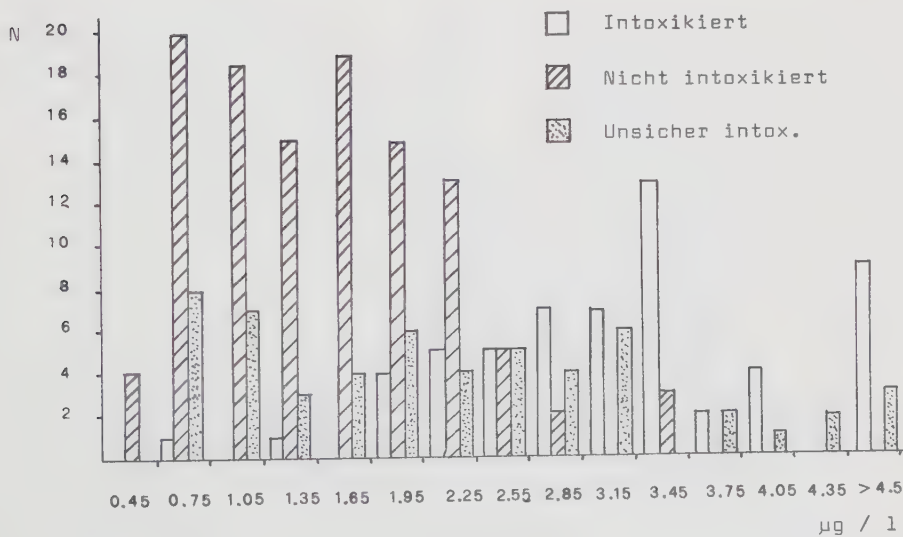
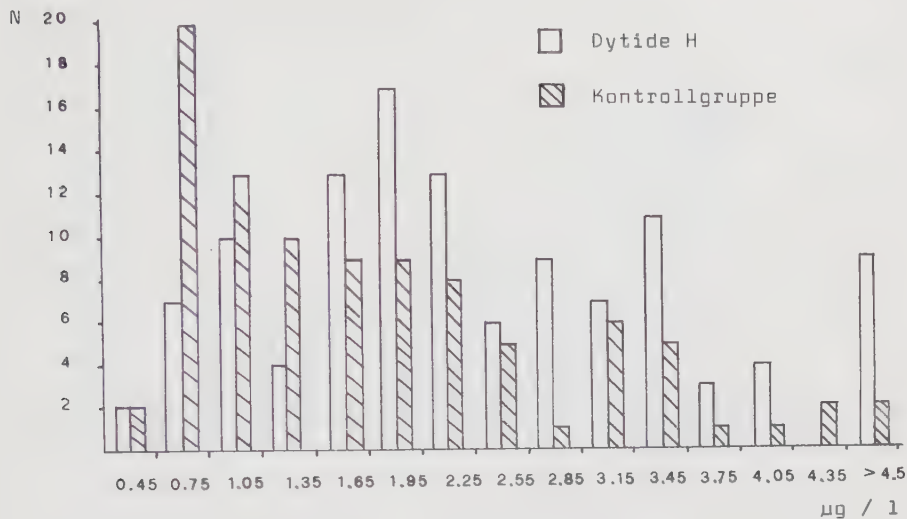
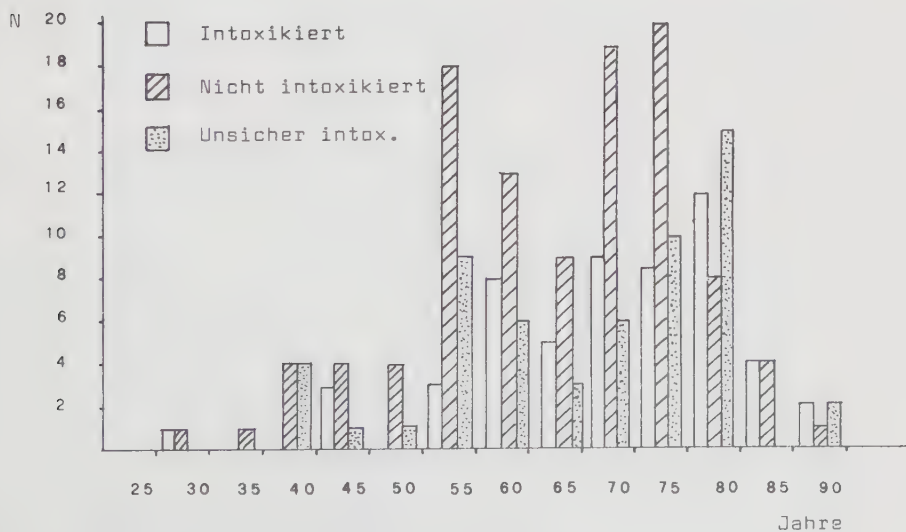
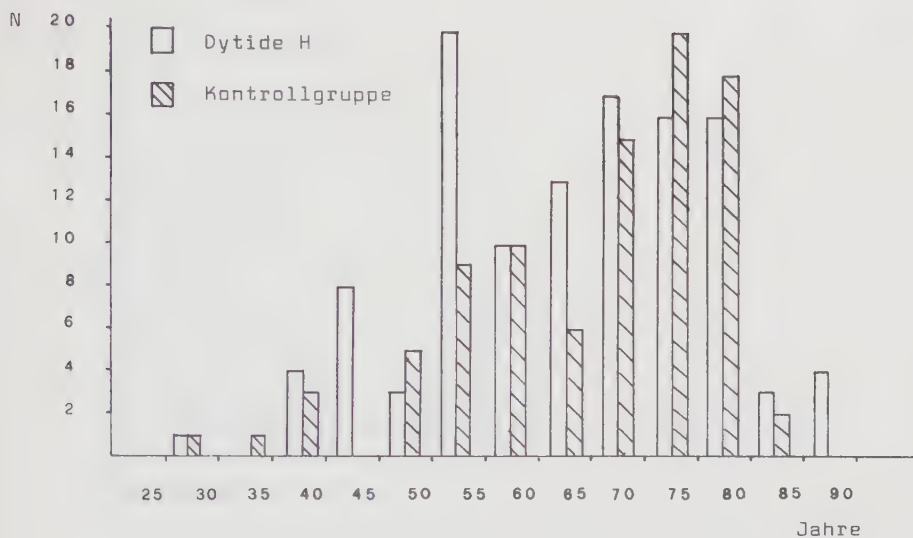


Abb. 1.11 Alter



Zusammenhang zwischen diuretischer Therapie und Intoxikation

Die zentrale Frage, ob zwischen der diuretischen Therapie und den beobachteten Erscheinungen einer Digitalisintoxikation ein Zusammenhang besteht, ist in vereinfachter Form in der folgenden Tabelle dargestellt.

Der dieser Tabelle zugrunde liegende χ^2 -Test zeigt einen Zusammenhang zwischen der verabreichten Zusatztherapie und der beobachteten Intoxikationserscheinung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 8,5 %.

Diese Irrtumswahrscheinlichkeit liegt über den allgemein akzeptierten Signifikanzniveaus von 1 % bzw. 5 %.

Wollte man diese Tabelle dennoch interpretieren, so müßte man feststellen, daß in der Dytide -Gruppe Intoxikationserscheinungen häufiger auftreten, als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 2.1

	Ja	Unsicher	Nein	Zeilensumme
Dytide H	37	28	50	115
	29	29,5	56,5	
	.27	-.06	-.12	
Kontroll	16	24	55	95
	23,9	24,3	46,6	
	-.34	-.02	-.17	
Spaltensumme	53	52	105	210
Erwartete Werte kleiner 1			0	
		1 - 5	0	
	größer	5	9	

Errechneter CHI 2 Wert 9,18541

p = 0,085

Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen

Die im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, daß Patienten mit Herzinsuffizienz, die zusätzlich mit Dytide H behandelt wurden, häufiger Intoxikationserscheinungen zeigten, als die Patienten der Kontrollgruppe.

Eine derartige Interpretation setzt jedoch die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen voraus.

Zunächst wurde eine Reihe stetiger Merkmale mit der parameterfreien Rangvarianzanalyse nach Kruskal Wallis auf Mittelwertsunterschiede untersucht.

Die Ergebnisse sind in den folgenden zwei Tabellen enthalten.

Unter Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % und ohne Korrektur der Irrtumswahrscheinlichkeit für das Mehrfachtesten am gleichen Material zeigten sich hier zunächst Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Serum-Kreatinins und der gemessenen Glykosidspiegel.

Tabelle 3.1

Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis

Variable:	Kreatinin		
Gruppe	Zahl	Rang	Summe
Dytide H	101		
Kontroll	66	5288,0	
Kruskal-Wallis-Test 6.15086			
Signifikanzniveau 0,0462			

Variable:	Glykosidspiegel		
Gruppe	Zahl	Rang	Summe
Dytide H	101		
Kontroll	66	5042.0	
Kruskal Wallis-Test	10.17199		
Signifikanzniveau	0,0062		

In den bisherigen Betrachtungen sind die einzelnen Parameter - vereinfachterweise - als stetige Merkmale angenommen worden. Um klinisch relevante Vergleiche zwischen Therapiegruppen anstellen zu können, müssen diese Parameter relativiert und klassifiziert werden. Einziges auffälliges Ergebnis ist hierbei das Verhalten der Kreatinin-Clearance. Patienten der Dytide Gruppe zeigen häufiger, Patienten der Kontrollgruppe seltener eine erniedrigte Kreatinin-Clearance. Wenn auch die Irrtumswahrscheinlichkeit hierbei wesentlich unter 5 % liegt, so muß man bei der Interpretation bezüglich der Kausalität vorsichtig sein. Die beiden folgenden Tabellen zeigen dies im einzelnen.

Tabelle 3.2

Kreatinin-Clearance:

	<85	86-140	>140	Gesamt	fehl.Ang.
Therapie Dytide H	96	16	0	112	3
Kontroll	44	20	2	66	29

Niedrigster erwarteter Wert über 0	0,174
Chi ²	11.115
Abweichungsfaktor	4
Wahrscheinlichkeit	0,0253

Tabelle 3.4

	< 85	> 85	Zeilen Summe
	96	16	112
Dytide H	87,8	24,1	
	.09	.34	
	44	22	
Kontroll	51,7	14,2	66
	-.16	.54	
Spalten Summe	140	38	178

Anzahl der erwarteten Werte $\leq 1 = 0$ χ^2 8,95932 mit 2 Freiheitsgraden
 $1-5 = 1$
 $> 5 = 5$ P 0,011

Ebenso ergibt sich für den Glykosidspiegel eine deutliche Tendenz. Die in den beiden folgenden Tabellen dargestellten Glykosidspiegel der einzelnen Behandlungsgruppen zeigen, daß die Patienten der Dytide Gruppe häufiger höhere Glykosidspiegel aufweisen, als Patienten der Kontrollgruppe.

Tabelle 3.5

Glykosidspiegel:

	< 1,2	1,2- 1,9	> 1,9	Total
	Ea/LE 1,20	1,90	max.	
Dytide H	21	32	62	115
Kontroll	44	20	31	95
Total	65	52	93	210

Tabelle 3,6

GLYKOSIDSPIEGEL

	< 1,2	1,2 - 1,9	> 1,9	Zeilen Summe
Dytide H	21	32	62	115
	35	28,5	51,5	
	.4	.12	.2	
Kontroll	44	20	31	95
	28,9	23,5	42,5	
	.52	.16	.28	
Spalten Summe	65	52	93	Gesamt N= 210
Anzahl der erwarteten Werte:	< 1 =		0	
	1 E 5=		1	
	> 5 =		8	
Total			9	
Chi ² = 20.0246	mit	4		DF(Freiheitsgrade
		P = 0,000		

Laxantien sind bekanntermaßen weit verbreitete, oft unterschätzte Begleitmedikationen, die gerade im diskutierten Kontext wegen ihres Flüssigkeits- und Kalium-Einflusses nicht uninteressant sind.

Im ausgewerteten Aktenmaterial finden sich allerdings bei einem Gesamtkollektiv von 210 Patienten nur bei 108 auswertbare Angaben, wobei diese Angaben selbst unter klinischen Bedingungen, gerade im Hinblick auf die Problematik des Abusus, mit Vorsicht zu genießen sind.

Trotz dieser Vorbehalte wurden die Angaben ausgewertet, ohne daß ein statistisch faßbarer Einfluß gefunden wurde.

Tabelle 3.7

Laxantien:

	Ja	Nein	Keine Angaben	Gesamt
Therapie Dytide H	5	34	76	115
Kontrollgruppe	2	67	26	95
Gesamt	7	101	102	210

Tabelle 3,8

	Ja	Nein/K.A.	Gesamt
Dytide H	2	113	115
	6,5	108,4	
	-,7	,04	
Kontroll	10	85	95
	5,3	88,6	
	,87	-.0,6	
Spaltensumme	12	198	210

Diskriminanzanalyse

Da zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen teilweise wesentliche Unterschiede bestehen, wurde für die weitere Auswertung eine Diskriminanzanalyse gewählt und als unabhängige Variable die Glykosidintoxikation verwendet. Aus methodischen Gründen wurden nur die Ausprägungen "ja" (intoxikiert) und "nein" (nicht intoxikiert) verwendet. Als Einflußgröße wurde der Glykosidspiegel berücksichtigt, sowie die Serumkonzentration von Kalium, Calcium, Kreatinin, Kreatinin-Clearance und die Dosis des verabreichten Glykosids. Vereinfacht ausgedrückt berechnet das Verfahren die Einflüsse dieser Merkmale auf die abhängige Variable Glykosidintoxikation. Der folgende Teil der Tabelle zeigt zunächst trivialer Weise, daß der Glykosidspiegel den größten Einfluß auf die Intoxikation hat ($F = 145.223$).

Tabelle 4.1

Kalium	$F = 2.218$
Calcium	$F = 0,169$
Kreatinin	$F = 0,248$
Kreatinin-Clearance	$F = 15.465$
Glykosidspiegel	$F = 145.223$
Med. Dosis	$F = 1.830$

Im nächsten Schritt wird dann der Einfluß des Glykosidspiegels eliminiert.

Für die verbleibenden Einflußgrößen errechnen sich jetzt nur noch F -Werte, die weit im Zufallsbereich liegen.

Tabelle 4.2

Kalium	F = 0,206
Calcium	F = 0,005
Kreatinin	F = 0,507
Kreatinin-Clearance	F = 2.435
Med. Dosis	F 0,005

Dies bedeutet, daß unter den untersuchten Merkmalen nur der Glykosidspiegel eine Aussagekraft dafür hat, ob bei einem hier untersuchten Patienten eine Intoxikation beobachtet wurde oder nicht.

Unter Berücksichtigung dieser Information konnten mit dem geschilderten Verfahren 88,7 bzw. 78,8 % der Patienten korrekt zugeordnet werden.

Tabelle 4.3

Gruppe	Korrigierter Prozentanteil	Fallzahl eingeteilt in	
		sicher	nicht — intoxikiert
sicher	88,7	47	6
unsicher	0,0	27	22
nicht	78,8	18	67
Total	82,6	92	95

Dies bedeutet, daß die Berechnung eine hohe Aussagekraft hat, weil sie nämlich 80-90 % der Patienten richtig einordnet.

Interessant ist weiterhin die Tatsache, daß die klinisch als unsicher intoxiciert eingeordneten Patienten zu etwa gleichen Teilen der Gruppe der intoxicierten bzw. der nicht intoxicierten Patienten zugeordnet werden.

Diese Patienten müssen einer unklaren Grauzone zugeschrieben werden.

Interpretation der Ergebnisse der Diskriminanzanalyse.

Die weiteren Berechnungen sollen nunmehr herausfinden, welche Faktoren den Glykosidspiegel beeinflussen.

Hierzu wurde ein lineares Regressionsmodell gewählt.

Naheliegend erscheint zunächst, den Zusammenhang zwischen Glykosiddosis und Glykosidspiegel zu untersuchen.

Hierbei zeigt sich jedoch kein erkennbarer Zusammenhang zwischen den Größen.

Tabelle 5.1

Korrelationskoeffizient: 0,82

	Mittelwert	Stand.Abw.	liner.Regress.	Res.Ms.
Glykosidspiegel	3,0797	0,97676	X= -0,58442 Y= +3,2986	0,96480
Med.Dosis	0,37458	0,13143	Y= -0,01058 X= +0,40716	0,01747

siehe Tabelle 5.2

Auch wenn man diesen Zusammenhang für die verschiedenen Intoxikationsgruppen aufschlüsselt, erhält man maximal einen Korrelationskoeffizienten von 0,268.

Dieser Korrelationskoeffizient ist zwar auf dem 1 % -Niveau signifikant, doch ist der Erklärungswert des Modells ausgesprochen gering, nachdem das Bestimmtheitsmaß r^2 nur den Wert von 0,0718 erreicht.

Dies bedeutet, daß nur 7 % der Varianz durch das gewählte lineare Regressionsmodell erklärt werden.

Ein ähnlich unscharfes Bild ergibt sich, wenn man den Zusammenhang zwischen Glykosiddosis nach den zwei Behandlungsgruppen darzustellen versucht.

Auch hier liegen die Korrelationskoeffizienten nur zwischen 0,09 und 0,1.

Keiner dieser Werte ist signifikant, berechtigt also nicht zu der Annahme eines Zusammenhanges zwischen den beiden Merkmalen in der jeweiligen Untergruppe.

Um den Einfluß weiterer Variablen festzustellen, wurde eine schrittweise lineare Regression benutzt.

Dieses Verfahren kann naturgemäß nur die Patienten berücksichtigen, bei denen die ausgewählten Merkmale lückenlos dokumentiert sind.

Um deshalb durch eine zu hohe Ausfallsquote die Ergebnisse nicht zu verzerren, konzentrierten wir uns auf die Merkmale, die neben einem möglichen Einfluß auf den Glykosidspiegel auch bei ausreichend viel Patienten dokumentiert waren.

Dies führte zur Auswahl der Merkmale Dytide-Dosierung, Serum-Kalium, Serum-Calcium, Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance und Behandlungsgruppe.

Die Kreatinin-Clearance zeigt hierbei den größten Einfluß auf den Glykosidspiegel. Eliminiert man den Einfluß dieses Merkmales, dann haben noch die Faktoren Therapie und Dosierung

von Dytide (F-Werte von 6,59 bzw. 4,39) mathematisch einen einigermaßen auffälligen Effekt auf den Glykosidspiegel.

Sehr deutlich werden jedoch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungs- und Intoxikationsgruppen, wenn man die Glykosidspiegel varianzanalytisch untersucht. Vorsichtshalber wurde bei diesen Berechnungen die verabreichte Glykosiddosis als kovariabel mitberücksichtigt, obwohl sich ja gezeigt hatte, daß die Medikamentendosis keinen Einfluß auf den Glykosidspiegel hat.

Dies wird durch die Varianzanalyse erneut bestätigt. Ansonsten zeigt sich erfahrungsgemäß, daß die Glykosidspiegel in der Patientengruppe mit Intoxikationserscheinungen am höchsten und ohne Intoxikationserscheinungen am niedrigsten sind. (Tab. 5.3)

Vergleicht man den Glykosidspiegel zwischen den verschiedenen Medikamentengruppen, so zeigt sich, daß die Glykosidspiegel in der Dytide Gruppe am höchsten und in der Kontrollgruppe am niedrigsten sind. (Tab. 5.4)

Für eine möglicherweise zu vermutende höhere Digitalisierung in einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz fanden sich keine Anhaltspunkte. Auch hat sich ja gezeigt, daß zwischen der verabreichten Medikamentendosis und dem Glykosidspiegel praktisch kein Zusammenhang besteht.

Tabelle 5.3

1. Kovariable

Intoxikiert	ja	unsicher	nein
Med. Dosis	0,3789	0,3621	0,3599
Fallzahl	58	49	103

Standart-Abweichung der 1. Kovariablen

Intoxikiert	ja	unsicher	nein
Med. Dosis	0,1312	0,1265	0,1254

Glykosidspiegel als 1. abhängige Kovariable

Intoxikiert	ja	unsicher	nein
Glykosidspiegel	3.1140	2.1964	2.0089
Fallzahl	58	49	103

Standart-Abweichung für die erste abhängige Variable

Intoxikiert	ja	unsicher	nein
Glykosidspiegel	0,9714	1.2398	0,7003

Varianzanalyse der 1. abhängigen Variablen - Glykosidspiegel

	Summe d.Freih. Quadrate - grade		Quadrat d. F Mittelwerts	Beta Berechnung
Mittelwert	110.772	1	110.772	127.71
Intoxikation	117.839	2	58.919	67,93
1.Kovariable	0,137	1	0,137	0,16 0,195
Irrtum	191.690	221	0,867	

Tabelle 5.4

1. Kovariable

Therapie	Dytide H	Kontrollgruppe
Med. Dosis	0,351	0,368
Fallzahl	115	95

Standart-Abweichung für die 1. Kovariable

Therapie	Dytide H	Kontrollgruppe
Med. Dosis	0,119	0,132

Glykosidspiegel als 1. abhängige Variable

Therapie	Dytide H	Kontrollgruppe
Glykosidspiegel	2.292	1.649
Fallzahl	115	95

Standart-Abweichung für die 1. abhängige Variable

Therapie	Dytide H	Kontrollgruppe
Glykosidspiegel	1.183	1.085

Varianzanalyse der 1. abhängigen Variablen - Glykosidspiegel

	Summe d. Quadrate	Freih. grade	Quadrat d. Mittelwerts	F	Beta Berechnung
Mittelwert	61.655	1	61.655	47,37	
Therapie	21.854	2	10.927	8,39	
1.Kovariable	3.057	1	3.057	2,35	0,920
Irrtum	287.675	221	1.301		

Nachdem sich gezeigt hatte, daß in den einzelnen Behandlungsgruppen unterschiedliche Glykosidspiegel gemessen wurden, die ihrerseits, wie oben beschrieben, hauptsächlich von der Kreatinin-Clearance beeinflußt zu werden scheinen, wurden einige Kontingenztafeln gebildet.

Die Tabellen 5.5 bzw. 5.6 berücksichtigen zunächst alle Patienten. Ein Blick auf die Residuen in Tabelle 5.6 - 3. Zeile in jeder Spalte - zeigt, daß Patienten mit einer normalen Kreatinin-Clearance besonders selten Intoxikationserscheinungen zeigen. Geschichtet nach Behandlungsgruppen läßt sich dieser Effekt jedoch nur für die Kontrollgruppe verifizieren. (Tab. 5.7 und 5.8)

Wie aus dem statistischen Teil erkennbar wird, besteht keine Dreifach-Wechselwirkung zwischen den Faktoren Intoxikiert - Kreatinin-Clearance - Therapie (Dytide H), während sich vor allem eine Interaktion zwischen der Kreatinin-Clearance und der Therapie andeutet. Bereits die Basisstatistik (Tab. 1.1) läßt je erkennen, daß die Kreatinin-Clearance in der mit Dytide H behandelten Patientengruppe im Durchschnitt am niedrigsten ist. Dieser Effekt läßt sich nicht nur in den bereits beschriebenen Kontingenztafeln feststellen, sondern kommt varianzanalytisch klar zum Ausdruck.

Tabelle 5.5

Gesamt Gruppe		Intoxikiert			Kreatinin-Clearance
		85	85 - 140	140	
Intoxikiert	ja	49	4	1	54
	unsicher	45	7	0	52
	nein	59	29	1	89
Total		153	40	2	195

Chi ²	16.155	bei 4 DF			

Kreatinin - Clearance

	< 85	> 85	Zeilen Summe
Ja	49 42.3 .15	5 11.8 .58	54
Unsicher	45 40.8 .1	7 11.2 .38	52
Nein	59 69.8 .16	30 19.1 .56	89
Spalten Summe	153	42	Gesamt N = 195

Anzahl der erwarteten Werte	< 1 =	0
	1 - 5	0
	> 5	6
		6

$\chi^2 = 14.6246$ mit 2 DF

P = 0,000

Tabelle 5.7

Analyse der Patientengruppe

Dytide H Intoxikiert Kreatinin-Clearance

Kreatininclearance

		< 85	85-140	> 140	
Intox. Ja	1.00	33	3	0	I
Unsicher	2.00	25	3	0	I
Nein	3.00	38	10	0	I
Total		96	16	0	

 $\chi^2 = 3.014$ bei 2 DF

Tabelle 5.8

Analyse der Kontrollgruppe

Intoxikiert - Kreatinin-Clearance

		Kreatinin-Clearance			
		< 85	85- 140	>140	
Intox. Ja	1.00	11	1	1	I 13
Unsicher	2.00	15	3	0	I 18
Nein	3.00	18	16	1	I 35
Total		44	20	2	66

 $\chi^2 = 10.120$ bei 4 DF

Tabelle 5.9

- 38 -

Kreatinin - Clearance
(Kontroll Patienten)

	≤ 85	> 85	Zeilen Summe
Ja	11 8,6 .26	2 4,3 -.54	13
Unsicher	15 12 .25	3 6 -.5	18
Nein	18 23,3 -.23	17 11,6 .45	35
Spalten Summe	44	22	Gesamt N = 66

Anzahl der erwarteten Werte: $< 1 = 0$
 $1 - 5 = 1$
 $> 5 = \text{---}5\text{---}$
 Summe 6

$\chi^2 = 7.79176$ mit 2 Freiheitsgraden

P = 0,02

Der Vollständigkeit halber wird noch der mögliche Einfluß der Serumkaliumspiegel und der Art des verwendeten Herzglykosids auf Intoxikationserscheinungen untersucht, obwohl die vorangegangenen Berechnungen einen derartigen Einfluß eher unwahrscheinlich machen.

In der Tat konnte auch in diesen Tabellen kein Zusammenhang zwischen dem Serum Kalium und beobachteten Intoxikationserscheinungen festgestellt werden (Tab. 5.9 - 5.11)

Tabelle 5.9

Gesamtgruppe Intoxikiert		Kalium			
		< 3,5	3,5-5,5	> 5,5	
			42		
Intox. Ja	1.00	5	51	2	
Unsicher	2.00	6	52	0	
Nein	3.00	13	98	1	
			89		
	Total	24	183	3	210

Chi ²	3.267	bei 4 DF			

Tabelle 5.10

Analyse für Dytide Gruppe

Intoxikiert - Kalium

		< 3,5	3,5 - 5,5	> 5,5		
Intox. Ja	1.00	3	32	2	I	37
Unsicher	2.00	1	27	0	I	28
Nein	3.00	4	45	1	I	50
Total		8	104	3		115

$\chi^2 = 2.697$ bei 4 DF

Tabelle 5.11

Analyse für Kontrollgruppen

Intoxikiert - Kalium

			< 3,5	3,5 - 5,5	> 5,5		
Intox.	Ja	1.00	1	15	0	I	16
	Unsicher	2.00	3	21	0	I	24
	Nein	3.00	7	47	0	I	54
Total			11	83	0		94

$\chi^2 = 0,558$ bei 2 DF

D i s k u s s i o n

Die renale Ausscheidung von Arzneimitteln unterliegt drei Mechanismen: Glomeruläre Filtration, tubuläre Reabsorption und aktive tubuläre Sekretion.

Interaktionen bei der renalen Elimination sind daher für solche Pharmaka von klinischer Relevanz, die selbst oder deren aktiver Metabolit vornehmlich über die Niere eliminiert werden.

Digoxin und seine Derivate werden hauptsächlich glomerulär filtrierte. Hierbei besteht eine enge Korrelation zwischen der Digoxin- und der Kreatinin Clearance. Zusätzlich haben auch tubuläre Mechanismen bei der renalen Digoxinausscheidung eine gewisse Bedeutung. Änderungen des tubulären Durchflusses scheinen aber die Digoxinelimination nicht zu hemmen.

Somit ist primär an Wechselwirkungen zu denken, die die glomeruläre Filtration von Digoxin beeinflussen.

Diese Beeinflussung der glomerulären Filtration ist bisher durch Kalium-sparende Diuretika nicht eindeutig erwiesen. Lediglich nach Untersuchungen von Steiness (43) sowie Waldorff und Mitarbeitern (45) wurde ein Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels beschrieben, bedingt durch eine Hemmung der aktiven tubulären Sekretion von Digoxin und seinen Metaboliten.

Aus den vorangegangenen Ausführungen ist zu erkennen, daß niereninsuffiziente Patienten einen höheren Plasma-Digoxinspiegel aufweisen, als Patienten mit intakter Nierenfunktion bei vorausgesetzt gleicher Dosierung. Die zusätzliche Behandlung mit Triamteren und Hydrochlorothiazid bewirkt ebenfalls einen Anstieg des Digoxinplasmaspiegels. Dieser Anstieg findet sich jedoch bei normaler Nierenfunktion ähnlich häufig, wie bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Die Nierenfunktion spielt also für dieses Phänomen keine wesentliche Rolle.

Die Einschränkung der Nierenfunktion führt zu verlängerten Eliminationshalbwertszeiten und erhöhten Plasmaspiegeln des Triamteren und seiner Metaboliten. Die Werte für die Eliminationshalbwertszeiten korrelieren mit einer nahezu hyperbolischen Funktion mit der endogenen Kreatinin-Clearance (16,24).

Die endogene Kreatinin-Clearance ist zwar ein in der Klinik gebräuchlicher Funktionsparameter, sie entspricht jedoch bei erhöhtem Serum-Kreatinin nicht mehr genau der Filtrationsrate. Allein die Inulin-Clearance wäre exakter, ist jedoch nicht allen Patienten zumutbar und wird insbesondere in der klinischen Praxis nicht durchgeführt.

Tierexperimentelle Untersuchungen von Greeff und Köhler (17) haben ergeben, daß die Toxizität des Digoxins durch Triamteren vermindert wird. Ferner verzögert eine Vorbehandlung mit Triamteren das Auftreten toxischer Arrhythmien durch Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit. Auch wurde eine Verminderung der durch Glykoside hervorgerufenen Intoxikationserscheinungen beschrieben. D.h., dieses Diuretikum besitzt vermutlich auch eine akute und direkte Wirkung auf die Herzmuskelzelle, die die Toxizität herzwirksamer Glykoside vermindert (31).

Dies steht im Einklang mit Befunden von Seller et al und Weber (41,46), die ähnliche Ergebnisse an Versuchen mit Hunden beobachteten. Seller et al vermuteten auf Grund ihrer Versuche einen spezifischen Antagonismus des Triamterens gegen Digitalisglykoside.

Andererseits steht fest, daß die durch herzwirksame Glykosaide hemmbare Natrium- und Kalium-ATP-ase durch Triamteren nicht beeinflußt wird, bzw. die hemmende Wirkung der Glykoside auf die Membran ATP-ase in Anwesenheit von Triamteren erhalten bleibt (Schoner et al, 30).

Hein et al sprechen hingegen von Untersuchungen, in denen Triamteren den Calcium Einstrom in die Muskelzelle hemmt und sie von einer durch Glykoside induzierte Calcium-Überladung schützt. Naumann d'Alnoncourt et al untersuchten 1976 an Hundeherzen, inwieweit Triamteren die glykosidinduzierten Änderungen der elektrophysiologischen Parameter des Erregungsleitungssystems beeinflussen kann (31). Hierbei zeigte sich, daß Triamteren neben der gegensinnigen Beeinflussung der glykosidbedingten Refraktärzeitverkürzung auch zur Normalisierung der durch Herzglykoside gestörten Erregungsleitungsverhältnisse beiträgt.

Die funktionelle Refraktärzeit sowie die Aktionspotentialdauer sinken unter dem Einfluß der Glykoside unter das Ausgangsniveau ab und nehmen nach additiver Triamterengabe über das Kontrollniveau hinaus zu.

Tudhope und Wilson haben bereits 1962 in mehreren Versuchsreihen die Beobachtung gemacht, daß wiederholte Gaben von Triamteren eine Abnahme der Kreatinin-Clearance bewirken (43). Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Studie, wobei in der mit Dytide H behandelten Patientengruppe die niedrigsten Werte gemessen wurden.

Die Wirkung des Dytide H Bestandteils Hydrochlorothiazid wurde bisher in unseren Ausführungen vernachlässigt. Bekannt ist unter dieser Substanz eine vermehrte Ausscheidung von Kalium- Natrium- und Chlorid-Ionen, wobei ein direkter Effekt auf den tubulären Natrium- und Chloridtransport besteht. Durch Hemmung der Rückresorption von Natrium kommt es zur vermehrten Natriurese und damit zur vermehrten Wasserausscheidung. Die gesteigerte Sekretion von Kalium im distalen Tubulus führt zum vermehrten Kaliumverlust (26).

Untersuchungen von Heinemann und Mitarbeiter wiesen eine Abnahme der gesamten Filtrationsrate unter der Gabe von Chlorothiazid nach (20).

Die Tatsache, daß Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Wirkstoffen auftreten können, ist ein zwingendes Argument gegen jede unnötige Polypragmasie.

Die Häufigkeit der infolge Arzneimittelinteraktionen auftretenden Therapierisiken und Therapie-Mißerfolge kann entscheidend vermindert werden, wenn sich der praktisch tätige Arzt der pharmakologischen Grundprinzipien von Arzneimittelwechselwirkungen bewußt wird sowie Pharmakokinetik und Wirkungsmechanismus beachtet.

Auch die Anwendung von Diuretika bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bedarf einer individuell zu stellenden Indikation.

Unzweckmäßig und evtl. mit Risiken behaftet ist ein sofortiger gleichzeitiger Therapiebeginn mit Herzglykosiden und Diuretika, da die Ansprechbarkeit des insuffizienten Herzens auf Herzglykoside und der individuelle Glykosidbedarf des Kranken nicht genau beurteilt werden können, weil der diuretische Effekt des Glykosids von dem des verabreichten Diuretikums nicht zu differenzieren ist.

Ferner besteht die Gefahr einer Blutdrucksenkung, Plasmavolumenverminderung, Bluteindickung und Elektrolytstörung durch eine extreme Wasserausscheidung.

Ein sofortiger simultaner Beginn der Behandlung mit Herzglykosiden und Diuretika ist daher nur indiziert in akuten kardialen Notsituationen wie Lungenödem, Anasarka mit ausgedehnten Höhlenergüssen und bei Herzinsuffizienz mit Ödemen primär nicht muskulärer Genese.

Die Diuretika hingegen finden ihren festen Platz bei allen Formen der chronischen Herzinsuffizienz mit Ödemen, welche durch Herzglykoside alleine nicht vollständig mobilisiert und ausgeschieden werden können, beim chronisch rezidivierenden Lungenödem z.B. infolge einer Mitralstenose sowie bei Lungenstauung und interstitiellem Lungenödem infolge einer Linksherzinsuffizienz jeglicher Genese.

Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Studie sollte versucht werden, über eine retrospektive Auswertung von Krankengeschichten Aufschluß darüber zu erhalten, ob bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter einer diuretischen Therapie mit einem Kombinationspräparat aus Triamteren und Hydrochlorothiazid höhere Glykosidspiegel beobachtet werden, als bei Patienten ohne diuretische Begleittherapie, und ob Zeichen einer Glykosidintoxikation bei zusätzlich mit diesem Diuretikum behandelten Patienten häufiger auftreten, als in der Kontrollgruppe.

Um diese klinische Beobachtung zu erhärten, haben wir Patienten der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz der Jahre 1976 bis 1979, die dort wegen einer Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, statistisch ausgewertet.

Verwendet wurde ein Gesamtkollektiv von 210 Patienten, wobei 115 der Patienten neben Digitalis mit einem Kombinationspräparat aus Triamteren und Hydrochlorothiazid, in unserem Falle mit Dytide H, behandelt wurden, die Kontrollgruppe von 95 Patienten ohne jegliches Diuretikum. Jede der beiden Hauptgruppen erfuhr eine Unterteilung in die Gruppen "Intoxikiert", "Unsicher intoxikiert" und "Nicht intoxikiert".

Eine Auswahl gezielter Merkmale wie Körpergrösse, Körpergewicht, Serum - Kalium, Serum - Calcium, Serum - Kreatinin, Kreatinin - Clearance, Glykosidspiegel, Glykosiddosis und Alter wurde statistisch ausgewertet.

Als Ergebnis einer Diskriminanzanalyse fanden wir, daß von den untersuchten Variablen der Glykosidspiegel den größten Erklärungswert dafür hat, ob ein Patient Intoxikationserscheinungen hat oder nicht.

Es zeigten sich jedoch in den verschiedenen Behandlungsgruppen unterschiedliche Glykosidspiegel, die in der mit Dytide H behandelten Gruppe am höchsten lagen.

Darüber hinaus zeigte sich, daß sich die Höhe der Glykosidspiegel unter den dokumentierten Merkmalen am besten aus der durch die Kreatinin-Clearance repräsentierten Nierenfunktion erklären läßt.

Auch diese Kreatinin-Clearance ist in den einzelnen Behandlungsgruppen unterschiedlich, wobei in der mit Dytide H behandelten Patientengruppe die niedrigsten Werte gemessen wurden.

Bei der inhaltlichen Interpretation ist das entscheidende Glied der Kette in der Nierenfunktion zu suchen, wobei sich nicht abklären läßt, ob diese Einschränkung der Nierenfunktion dem Diuretikum angelastet werden muß.

Auf jeden Fall scheint ein direkter Zusammenhang zwischen Nierenfunktion, Glykosidspiegel und Intoxikationserscheinungen zu bestehen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) BABA, Tudhope, Wilson:
Triamteren, A new Diuretic drug
British medic. Journal 760-764, 1962
- (2) BURKLE Matzke, Detroit, USA
Effect of Quinidine on Serum Digoxin
Concentrations
- (3) DAHLQUIST Am.Journal Pharm. 36 No.7 968-971, 1979
- (4) DELIUS W.Lüdke, Kohagen, München
Die Herzinsuffizienz
München 1980
- (5) DÖHRING, König, München
Anstieg der Digoxin Konzentration im Serum
unter Chinidinmedikation
Wochenschr. f. Klinik u. Praxis 73,
1085 - 1088 , 1978
- (6) DÖHRING, W., J.Wagner, E.König, München 1980
Chinidin-Digoxin Interaktion, Interferenz
mit anderen Pharmaka
Zeitschr. f.Kardiologie, 69, Heft 10, 717
- (7) DOHERY Straub, Bissett, Little Rock, Ark.USA
Digoxin-Chinidine Interaction: Increased
Digoxin Brain Concentration
Klin. Res. 27, No 4 677 A 1979
- (8) FENSTER, Tudson et al Ariz. USA
Digoxin- Quinidine Interaction
Ann. Internat. Med. 93 No 5 698 -701, 1981
- (9) FRIEDMANN, H.S. Chen. T.S. Brooklyn , USA
Digoxin Concentration after Quinidine
Administration
Circulation 62 No. 4, Pt 2 - 183, 1980
- (10) GESSMANN, Rosen, New York, USA
The cellular Electrophysiologic Effects
of Digitalis and Quinidine
Circulation 62 No Pt 2, 282, 1980
- (11) GIBSON, T.P. H.A.Nelson, Chicago USA
Digoxin Alters Quinidine and Quinidine
Alters Digoxin Pharmacokinetics in Dogs
Clin. Res. 27, No.4, 673 A, 1979
- (12) GILFRICH, H.J.Meinz
Verhalten von Plasmadigoxinspiegel, EKG,
Elektrolytkonzentration der Erythrozyten sowie die
Beziehung der Größen zueinander unter einer
Behandlung mit Kalium-sparenden Substanzen.

- (13) GILFRICH, H.J. Schölmerich, Mainz
Digitalisintoxikation, Komplikation und
Therapie nach Einnahme extremer Dosen
Notfallmedizin 4/78 266 - 273 , 1978
- (14) GILFRICH, H.J. Schölmerich, Mainz
Digitalisintoxikation
DMW 831 - 838, Mainz 1975
- (15) GILFRICH, H.J., Schölmerich, Mainz
Wechselwirkung mit Herzglykosiden
persönliche Mitteilung, Mainz 1980
- (16) GREBIAN B., H.E. Geißler, H.Knauf, Freiburg
Zur Pharmakokinetik von Triamteren und seiner
wirksamen Metaboliten bei eingeschränkter
Nierenfunktion.
Arzneim. Forschung ,Drug.Res. 28 (II),
Heft 8 1978
- (17) GREEFF K., E.Köhler, Düsseldorf
Tierexperimentelle Untersuchungen über
den Einfluß von Triamteren und Amilorid auf
Herz, Kreislauf und Toxizität des Digoxins.
Arzneim. Forschung ,Drug.Res. 25, 11,
1766 -1769 , 1975
- (18) GROSSE-BROCKHOFF, F., K.-J. Hengels, W.-P.Fritsch
Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion
DMW 98 (1973), 1547 - 1551, Düsseldorf 1973
- (19) GROSSE-BROCKHOFF, F.et al, Düsseldorf,
Interaktionen bei der Therapie mit Digitalis-
glykosiden.
DMW 10 (1979), 354 - 355, Düsseldorf 1979
- (20) HEINEMANN, H.O., E.Felix , H.John, New York
The Effect of Chlorothiazide on Renal Excretion
of Electrolytes and Free Water
American Journal of Med. 853 -860, 1959
- (21) HIRSH P.D., H.J.Weiner, R.L.North, Dallas-USA
Further Insights into Digoxin-Quinidine
Interaction: Lack of Correlation between
Serum Digoxin Concentration and Inotropic
State of the Heart
Am.J.Cardiol. 46, No.5, 863 -868, 1980
- (22) HIRSCHBERG, R., K.Schaefer, D.von Herrath, Berlin.
Digoxin- Quinidine Interaction in Patients
with Renal Failure
Klin. W.-Schr. 59, 521 -522, 1981

- (23) HOLT D.W., A.M. Hayler, M.E. Edmonds, London
Clinically significant Interaction between
Digoxin and Quinidine
Brit. Med. J. No. 6202, 1401, 1979/II
- (24) KNAUF H., E.Mutschler, K.D.Völger, Freiburg
Pharmakologische Wirksamkeit von Phase I
und Phase II Metaboliten des Triamteren
Arzneim. Forsch. Drug.Res. 28 (II), Heft 8
1417 -1422, 1978
- (25) KRÜCK F., A.Schrey, Düsseldorf
Diuretika
1. Diuretika Symposium, Düsseldorf 1979
14-24, 81-92, Springer-Verlag
- (26) KÜMMERLE, H.P., E.R. Garrett, K.H. Spitzzy, Freiburg
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Urban & Schwarzenberg Verlag, München 1976
689 -695
- (27) LEHMANN, H.U., E.Witt, L.Temmen, Berlin
Lebensbedrohliche Digitalisintoxikationen mit und
ohne saluretische Zusatztherapie
Dtsch.Med.Wschr. 40, 1978, 1566. 1571
- (28) MASSON J.P., O.Bass, H.R.Baur, Bern/Schweiz
Zur Eliminationskinetik vor und während
Spironolactonbehandlung
Klin. Wochenschr. 56, 1071 - 1076 , 1978
- (29) MOENCH T.R.et al, Baltimore, Md.USA
The Quinidine - Digoxin, Interaction
New Engl. J.Med. 302, No.15, 864, 1980
- (30) MUSCH E., R.Gugler, Bonn
Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln
Deutsches Ärzteblatt 35/1981, 1627 - 1639
- (31) NAUMANN D'ALNONCOURT, C. M. Hornberger, München
Interaktionen von Triamteren und Herzglykosiden
Am Erregungsleitungssystem des Herzens.
Deutsche Gesellschaft f. Innere Medizin
82.Band 1236 - 1239, 1976
- (32) OCHS H.R., J.Pabst, Bonn
Einfluß einer gleichzeitigen Chinidingabe
auf die Kinetik von Digitoxin
Zeitschr.f.Kardiol. Band 69, Heft 10, 1980
- (33) PEDERSON, K.E., J. Hastrup, S.Hvidt, Kolding/Den.
The Effect of Quinidine on Digoxin Kinetics
in Cardiac Patients
Acta Med. Scand. 207, No.4, 291 -295, 1980

- (34) PETERS U. T.Risler, B.Grabensee, Düsseldorf
Interaktion von Chinidin und Digoxin
beim Menschen
DMW 105 No.13, 438 - 442, 1980
- (35) POWELL, R. P.Fenster, M.Wandell, Tuscon, Ariz. USA
Quinidine - Digoxin Interactions: Multiple dose Pharmacokinetics
Clin. Pharmacol. Ther. 27, No.2 279, 1980
- (36) RAU, R. Ratingen
Zur Frage einer Interaktion zwischen
Antirheumatika und Digoxin
Verh.Dtsch.Ges.Rheumatol. 6, 360-363, 1980
- (37) REINDELL, H. H.Roskamm, A.Krautwald
Die Therapie der Herzinsuffizienz
Herzkrankheiten, Springer Verlag, Berlin
410 - 455, 1977
- (38) REUNING, R.H., R.H.Sams
Role of Pharmacokinetics in drug dosage
adjustment. I.Pharmacologic effect, kinetics and apparent volume of distribution of Digoxin.
J.Clin.Pharmacol. 13, 1973, 127
- (39) RISLER, T. U.Peters, B.Grabensee, Düsseldorf
Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin und Digoxin beim Menschen.
Dtsch.Med.Wschr. 104, 1979, 1523 - 1526
- (40) SCHWARZBACH, W. Die Herzinsuffizienz
Verlag Urban & Schwarzenberg, München
1972, 57 - 61
- (41) SELLER, R.H. M.D. et al, Philadelphia
Evidence for a direct Effect of Diuretic drugs on the Myocardium
Vortragsauszug (o.n.A.)
- (42) SIMON, H.J. Herzwirksame Pharmaka
Verlag Urban & Schwarzenberg, 4. Aufl.
Berlin, 1981, 32 - 37
- (43) STEINESS, E. Renal tubular secretion of Digoxin
Circulation 50, 103 - 107, 1974
- (44) TUDHOPE, G.R., G.M.Wilson, Sheffield
Triamterene, a new diuretic drug
Clinical Trial in oedematous Patients
British.Med.Journ. 22/66, 760 - 764, 1962

- (45) WALDORFF, S. J. Buch
Canrenoate a spironolactone metabolite
Cardiac effects in digitalized Patients
Eur.J.Cardiol. 10, 143 - 149, 1979
- (46) WEBER, D.J. Clin.Pharmacol. Ther. 13, 868 - 874,
1972

LEBENS LAUF

Am 16. Juli 1949 wurde ich als zweiter Sohn des Berufsschullehrers Walter Warneck und seiner Ehefrau Ruth, geb. Hilbert in Uslar/Solling geboren. Hier verbrachte ich meine Kindheit sowie den Besuch der Volksschule bis zum 4. Schuljahr. Nach unserem Wohnungswechsel 1960 nach Mainz schloß sich meine Gymnasialzeit mit Abitur 1970 an.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität Mainz das Studium der Medizin, wo ich im September 1971 das Vorphysikum und im März 1973 das Physikum absolvierte. Das medizinische Staatsexamen legte ich im Dezember 1976 ebenfalls in Mainz ab. Meine Medizinalassistentenzeit schloß ich im Januar 1977 in Wiesbaden, Schongau/Bayern und Rüdesheim an. Nach Abschluß der einjährigen MA Zeit erhielt ich meine Approbation als Arzt am 9. Februar 1978.

Meine Assistentenzeit begann ich auf der Inneren Abteilung des St. Josef Krankenhauses in Rüdesheim, die jedoch im August 1978 durch meine Wehrpflichtzeit als Stabsarzt bei der Bundeswehr unterbrochen wurde. Meine anschließende Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin erfuhr ich zunächst am Stadtkrankenhaus in Rüsselsheim, anfangs auf der Kardiologischen Abteilung, seit dem 1.12.81 für die Dauer von 13 Monaten auf der Gynäkologischen Geburtshilflichen Abteilung.

Im Januar 1983 wechselte ich auf die Unfallchirurgische Abteilung des St. Vincenz- und Elisabeth Hospitales in Mainz.

Seit dem 01.07.83 bin ich als Weiterbildungsassistent in einer Allgemeinpraxis in Bingen tätig. Mit dem Abschluß meiner Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin beabsichtige ich eine Praxisübernahme zum 01.10.1983 in Oberkirch/Baden.

Am 16.05.1980 schloß ich mit der Arzthelferin und Laborantin, Madeleine Schwarze, Pfahlbrunn/Würrth. die Ehe. Mit ihr zusammen habe ich einen zweijährigen Sohn.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H.J. Gilfrich
für die Überlassung des Themas sowie
ihm und seinen Mitarbeitern für die
freundliche und hilfreiche Unterstüt-
zung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt der Gesellschaft
für medizinische Forschungsberatung mbH
STATICON, insbesondere Herrn Dr.H.Letzel
für die statistische Auswertung.

Abschließend danke ich der Firma Röhm -
Pharma für die freundliche materielle
und finanzielle Unterstützung.

